



東京女子医科大学学術リポジトリ
<https://twinkle.repo.nii.ac.jp>

Clarithromycin suppresses IL13-Induced goblet cell metaplasia via TMEM16A-dependent pathway in guinea pig airway epithelial cells

著者名	原 香織
発行年	2018-03-26
URL	http://doi.org/10.20780/00032101

主論文の要約

Clarithromycin suppresses IL13-Induced goblet cell metaplasia via TMEM16A-dependent pathway in guinea pig airway epithelial cells

(クラリスロマイシンはモルモット気道上皮細胞の TMEM16A 依存性経路を介して IL13 誘導杯細胞化生を抑制する)

東京女子医科大学大学院
内科系専攻内科学（第一）分野
（指導：玉置 淳 教授）
原 香織

Respirology に投稿中

【目 的】

TMEM16A は近年同定された Ca 活性化 Cl⁻ イオンチャネルであり、IL13 誘導性の粘液分泌にも深く関わっている。本研究では、IL13 で刺激した培養気道上皮細胞の TMEM16A 発現と Ca 依存性 Cl⁻ イオン輸送に対する CAM (クラリスロマイシン) の影響を検討した。

【対象および方法】

モルモット気管上皮細胞を Transwell に撒き、confluence の後 air-liquid interface 法に変換し、IL13 (10ng/ml) 群と IL13+CAM (20 μ g/ml) 群を作成し 14 日間培養した。抗 MUC5AC 抗体、抗 TMEM16A 抗体、抗 α -Tubulin 抗体による三重免疫蛍光染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡で観察した。同時に電子顕微鏡でも形態を確認した。また Ussing' s short-circuit technique で Ca 依存性刺激物質である UTP と cAMP 依存性刺激物質である isoproterenol、TMEM16A activator の E-act を用いて短絡電流 (I_{sc}) を測定した。あわせて、TMEM16A タンパクレベルを ELISA で測定した。

【結 果】

IL13+CAM 群では、三重免疫蛍光染色で MUC5AC 陽性細胞、TMEM16A 陽性細胞の数が少なく、逆に α -Tubulin 陽性細胞が多く観察された。電子顕微鏡像でも、粘液顆粒の抑制が確認された。また、ELISA で測定した TMEM16A タンパクレベルは IL13+CAM 群で低値であった。Ussing' s short-circuit technique では、IL13+CAM 群で、UTP 誘導性の I_{sc} が有意に低下していた。IL13+CAM 群では baseline の抵抗値が有意に高かった。また、CAM の 5 分間の前処置でも E-act 誘導性 I_{sc} が強く抑制された。

【考 察】

今回の検討で、CAM が TMEM16A 発現を減少させ、IL13 誘導杯細胞化生を阻害することが示された。IL13+CAM 群では、UTP 依存性の反応が抑制されており、CAM が Ca 依存性 Cl⁻ イオン輸送を阻害していると考えた。また CAM は E-act 誘導性 I_{sc} を抑制したが、その反応は TMEM16A 選択的阻害剤である T16Ainh-A01 と同様であり、CAM は TMEM16A 依存性 Cl⁻ イオン輸送を直接抑制すると考えた。分化の初期段階から CAM が TMEM16A の発現を減少させることを実証した。

IL13+CAM 群においては baseline の抵抗値が高く、CAM による上皮細胞タイトジャンクションの増強が示唆された。

【結 論】

CAM は上皮バリア機能を改善するとともに、TMEM16A の機能低下を介して杯細胞化生を抑制し、ひいては線毛上皮への分化を促進させることでアレルギー性気道炎症に対し防御的に働く可能性が示唆された。